

MICROALBUMINURIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ESTADO DE CHOQUE

Flores JB*, Ranero JL**
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social,
Universidad San Carlos de Guatemala

Introducción: La detección de micro albuminuria permite el rápido diagnóstico de nefropatía incipiente, predecir desarrollo de proteinuria y aumento de mortalidad; siendo la medición en orina de 24 horas Gold standard para su diagnóstico. En sepsis el aumento de permeabilidad vascular favorece paso de sustancias como albúmina y con ello producir micro albuminuria, cuya medición es pronostica de mortalidad en unidad de terapia intensiva. **Diseño:** estudio descriptivo transversal donde se evaluaron 27 pacientes ingresados en unidad de terapia intensiva de adultos del hospital general de enfermedades debiendo cumplir con: antecedentes de hipertensión arterial y/o diabetes mellitus, tener diagnóstico de choque hipovolémico o séptico, medición de escalas pronosticas de mortalidad y tener examen de orina de 24 horas para evaluar presencia de micro albuminuria, posteriormente se evaluó la condición de egreso como vivo o muerto. **Métodos:** Se realizó cálculo de χ^2 de homogeneidad o Test Exacto de Fisher para variables categóricas. La normalidad de variables numéricas se determinó con Shapiro Wilk; si era normal se realizó t de Student de Muestras independientes y de lo contrario U de Mann Whitney. **Resultados:** Edad media de 50.29 años, principalmente hombres con antecedente de diabetes y diagnóstico de choque séptico. Obteniéndose una media para micro albuminuria en 31.93 mg/dl en pacientes vivos y para fallecidos 58.69 mg/dl. Las escalas pronosticas de mortalidad fueron estadísticamente significativas ($p = 0.03$) para SOFA y ($p = 0.010$) para escala APACHE, así también se obtuvo ($p = 0.03$) para presencia de Micro albuminuria. **Conclusiones:** La cuantificación de Micro albuminuria en orina de 24 horas en pacientes con estado de choque en unidad de terapia intensiva es un factor pronóstico de mortalidad al ingreso del paciente.

* Médica Maestría en Medicina Interna

** Médico Internista-Intensivista. Jefe de Servicio Médico, Unidad de Medicina Crítica

Introducción

La detección de Micro albuminuria permite el rápido diagnóstico de nefropatía incipiente y en forma más relevante predecir el desarrollo de proteinuria clínica y de aumento de mortalidad. Siendo el examen de orina de 24 horas el patrón de oro para la medición de albuminuria. ⁽¹⁾

Respecto al valor de corte entre normo y micro albuminuria existe controversia. El valor tradicional ha sido 30 mg/día, valores menores se consideran normo albuminuria y 30 o más, micro albuminuria. Algunos estudios han cuestionado este nivel de corte. Rachmani y colaboradores siguieron durante 8 años a pacientes con diabetes tipo 2 y encontraron que la mayoría de los pacientes con normo albuminuria terminaron el período de seguimiento con micro albuminuria. Aquellos con 20-30 mg/24 hs fueron los que más progresaron. Por estos estudios y otros es que muchos consideran que el valor de corte entre micro albuminuria y normo albuminuria debería ser 20 mg/24 hrs. La presencia de micro albuminuria se

define, de acuerdo con la Convención de Gentofo-Montecatini ⁽³⁾, como una excreción de albúmina por arriba del rango normal de 30 a 300 mg/día, una tasa de excreción de 20 a 200 µg/min o expresándolo en relación a la creatinina, entre 30 y 300 mg/g (2.5-5 mg/mmol).

La prevalencia de la micro albuminuria ha sido determinada en grandes estudios epidemiológicos. En el NHANES III, la prevalencia de micro albuminuria en población general fue del 7 %. Jones y colaboradores documentaron que en pacientes con HTA sin diabetes la prevalencia fue de 16 % y en pacientes con diabetes del 28,8 %. ⁽¹⁾ Es importante señalar como factor predictor de daño renal el estudio de la presencia de micro albuminuria en diabéticos lo que demuestra la relación existente entre HTA y la presencia de micro albuminuria en una fase aun reversible de daño renal.

Aunque la albúmina normalmente tiene acción antioxidante en el túbulo, cuando su concentración aumenta, los daños que produce en las células expuestas son graves, por ejemplo: en la célula del túbulo proximal (CTP), la albúmina estimula la cascada PI3 kinasa y pp77 con lo que se incrementa la mitosis, su

función es mantener la homeostasis del sitio, pero su aumento alteraría el mecanismo de homeostasis y provocaría daño intersticial. Brenner y colaboradores. introdujeron el concepto de que la progresión de la pérdida funcional renal es el resultado de cambios hemodinámicos compensatorios a nivel glomerular, fundamentalmente hipertensión e hiperfiltración glomerular de las nefronas remanentes. Bertani y colaboradores. (4) destacaron la importancia del daño tubulointersticial asociado a la proteinuria, sugiriendo que las proteínas filtradas a través del capilar glomerular pueden tener toxicidad renal intrínseca y contribuyen al progreso del daño renal.

Existen varias condiciones que pueden producir aumento de la excreción de albúmina por parte del riñón, tal es el caso de hipertensión arterial, el tabaquismo y la edad mayor de 40 años. (5)

Micro albuminuria es un indicador independiente de aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con y sin diabetes. Por ello, la micro albuminuria puede ser usada para estratificación de riesgo cardiovascular (6). Una vez se

documenta, la reducción del riesgo cardiovascular debe ser más agresiva.

La sepsis que persiste con proceso inflamatorio generalizado lleva a hipo perfusión que produce daño renal; el riñón es uno de los órganos iniciales que desencadenan la disfunción orgánica múltiple, por lo que se sugiere valorar la terapia de sustitución renal. (7) Tomando en cuenta que durante el estado de choque séptico hay liberación de mediadores inflamatorios como lo es el factor de necrosis tumoral alfa, activación del complemento, factor activador plaquetario, histamina, serotonina, bradikinina y leukotrienos; los cuales entre los múltiples de sus efectos existe el aumento de la permeabilidad vascular el cual favorece a la presencia de sustancias como la albúmina y con ello la micro albuminuria, la cual su medición como factor pronóstico de mortalidad en pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva de adultos. (2)

Métodos

El objetivo primario del estudio fue pronosticar mortalidad en relación a la presencia de micro albuminuria en pacientes con diagnóstico de choque. Otros objetivos fueron: Delimitar el valor de micro albuminuria en pacientes mayores de 18 años que tengan diagnóstico de choque, caracterizar los pacientes en quienes se documenta micro albuminuria con diagnóstico de choque y establecer la presencia de micro albuminuria en pacientes según estado de choque séptico o hipovolémico.

El estudio fue de tipo observacional, transversal, prospectivo y analítico, en donde la población fueron pacientes adultos de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de choque ingresados a la Unidad de Cuidado Crítico del Hospital General de Enfermedades del IGSS. La muestra se tomó como muestra la totalidad de pacientes con diagnóstico de choque que sean ingresados a la unidad de cuidado crítico en el periodo de predeterminado para este estudio y la unidad de análisis fue los pacientes con estado de choque que tengan examen

de orina de 24 horas con presencia de micro albuminuria. Los criterios de inclusión, fueron: persona mayor de 18 años de edad, diagnóstico de estado de choque, pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus, pacientes con antecedente de Hipertensión Arterial, valor de micro albuminuria reportado en orina de 24 horas y estancia hospitalaria mayor de 24 horas en Unidad de Terapia Intensiva de Adultos. Y los de exclusión: pacientes que no tengan diagnóstico clínico de choque, pacientes que no tengan examen de orina de 24 horas durante estancia en unidad de terapia intensiva y pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica.

Resultados

Se analizaron 27 pacientes de los cuales 19 eran mujeres y 18 hombres, y de éstos el 45.5% de las mujeres fallecieron, así como el 50% para los hombres, con una edad media de 50.29 años; en quienes tras la recolección de orina de 24 horas se obtuvo una media de valor de micro albuminuria en 31.93 mg/dl para los pacientes que egresaron vivos de la unidad de terapia intensiva y un valor de 48.38 mg/dl para los pacientes que fallecieron.

Del total de los pacientes que fueron incluidos en el estudio el antecedente de hipertensión arterial fue más importante en los pacientes que fallecieron (58.8%) a diferencia del antecedente de diabetes mellitus (50%), ya que aún con historia de ser diabéticos no influyó la condición de egreso. Así también, se encontró que el 66.7% de los pacientes presentaron micro albuminuria y fallecieron, siendo el diagnóstico presentado en su mayoría choque séptico del cual, el 43.5% presentaron micro albuminuria y

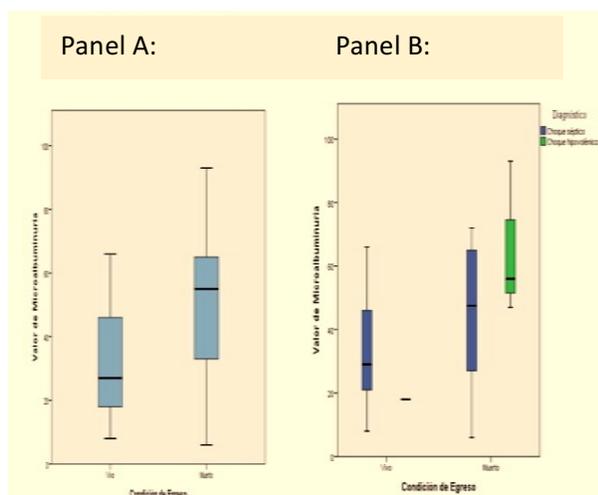
fallecieron, además los pacientes que fueron ingresados por choque hipovolémico también fallecieron en su mayoría (Tabla No.1). Se pudo documentar que las escalas pronosticas de mortalidad implementadas para el estudio fueron estadísticamente significativas con una p en 0.03 para SOFA y una p en 0.010 para la escala de APACHE al realizar la relación con la condición de egreso de los sujetos incluidos en el estudio.

Tabla No. 1: Caracterización de la población en estudio

Variable	Vivos	Muertos	Valor de p
Sexo f (%)			0.816
Femenino	6 (54.5%)	5 (45.5%)	
Masculino	8 (50%)	8 (50%)	
Edad X(DE)	50.29 (8.47*)	58.69 (6.47*)	0.008
Diabetes Mellitus f(%)			0.686
Si	11 (50%)	11 (50%)	
No	3 (60%)	2 (40%)	
Hipertensión arterial f(%)			0.148
Si	7 (41.2%)	10 (58.8%)	
No	7 (70%)	3 (30%)	
Valor de microalbuminuria X(DE)	31.93 (17.95*)	48.32 (29.75*)	0.058
Microalbuminuria f(%)			0.031
Si	5 (33.3%)	10 (66.7%)	
No	9 (75%)	3 (25%)	
Diagnóstico f(%)			0.244
Choque séptico	13 (56.5%)	10 (43.5%)	
Choque hipovolémico	1 (25%)	3 (75%)	
SOFA X(DE)	12.71 (1.93)	15.00 (.70)	0.003
APACHE II X(DE)	9.79 (1.52)	11.38 (.65)	0.010
Días de estancia X(DE)	4.79 (1.36)	4.38(1.93)	0.275

Figura No. 1: Condición de egreso de los pacientes.

Panel A: Se observa la comparación de los valores de micro albuminuria según la condición de egreso determinando valores más altos en pacientes fallecidos a diferencia de los que egresaron vivos de la unidad de terapia intensiva. Panel B: Representación de la condición de egreso, el valor de microalbuminuria y el diagnóstico de la población de estudio en donde se evalúa que los datos recolectados en los exámenes de orina de 24 horas mostraron valores más altos de micro albuminuria en los pacientes fallecidos.



De la totalidad de pacientes estudiados se documentó que los pacientes que presentaron choque séptico el 52.2% tuvo micro albuminuria y falleció, así también, el 75% de los pacientes que fueron ingresados por diagnóstico de choque hipovolémico se documentó presencia de micro albuminuria y falleció.

A pesar que los diagnósticos de choque de los pacientes ingresados al servicio de terapia intensiva durante el periodo de estudio fueran séptico o hipovolémico no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, tal como se observa en el panel B de la figura 1 se puede evidenciar que los pacientes que fallecieron independientemente de su diagnóstico presentaron valores mayores de micro albuminuria.

Según los datos documentados se determinó que la relación entre la presencia de micro albuminuria y la condición de egreso fue estadísticamente significativa con un valor de p en 0.03.

Al realizar las tablas de 2 x 2 considerando la relación entre la variable de tener o no micro albuminuria con la escala pronostica de mortalidad SOFA, se documentó que si es estadísticamente significativa con un p valor en 0.04; así también, al realizar la relación con la escala pronostica de APACHE II y tener micro albuminuria se encontró un valor de p en 0.003 la cual también es estadísticamente significativa.

Discusión y análisis

Al revisar los datos recolectados en el presente estudio son similares a los presentados en el estudio realizado por Godijn y colaboradores en el año 2014 en donde estudiaron a pacientes críticamente enfermos y evaluaron el comportamiento de albuminuria, concluyendo que no hay diferencia significativa en sobrevivientes, dato que correlaciona con los presentados debido a que del total de las variables estudiadas sólo existe relación entre la condición de egreso, presentar micro albuminuria y escalas pronosticas de SOFA y APACHE II, ya que 48.1% de la población total falleció.

Además los hallazgos obtenidos tras completar el estudio de los pacientes con diagnóstico de choque séptico, coinciden con los datos que se encuentran descritos en la literatura ya que describen que durante el estado de choque séptico hay liberación de mediadores inflamatorios como lo es el factor de necrosis tumoral alfa, activación del complemento, factor activador plaquetario, histamina, serotonina, bradikinina y leukotrienos; los cuales entre los múltiples de sus efectos existe el aumento de la permeabilidad

vascular el cual favorece a la presencia de sustancias como la albúmina y con ello la micro albuminuria; dato que correlaciona con los datos de 12 pacientes que fueron ingresados por diagnóstico de choque séptico y presentaron micro albuminuria.

A pesar que en la recolección de datos si se documentó micro albuminuria en los pacientes los valores no fueron significativos debido a que se documentó una media de 22.6 mg/dl, dato que concuerda con el estudio presentado en la revista International Journal of Critical Care and Emergency Medicine por Godijn N y asociados en donde no encontraron diferencia significativa entre los valores reportados de micro albuminuria en pacientes que sobrevivían y los que no.

Sin embargo a pesar de que el valor de micro albuminuria no sea significativo si existe asociación de la misma con la condición de egreso de la población estudiada, coincidiendo con los datos presentados por Gopal y colaboradores en el año 2006 donde evaluaron si la micro albuminuria es un predictor de severidad de la enfermedad de pacientes críticamente enfermos que se

encuentran ingresados en la unidad de terapia intensiva, y para ello, realizaron búsqueda de base de datos electrónica e incluyeron nueve estudios determinando como conclusiones que la micro albuminuria si puede ser un predictor de severidad⁽¹⁰⁾

Considerando lo anterior, a diferencia del estudio presentado en la revista CHEST por Abid O y colaboradores en el año 2001⁽⁸⁾ en donde por un periodo de 2 meses realizaron estudio de micro albuminuria al ingreso, 8, 24, 48, 72, 96 y 120 horas, siendo diferente la recolección de orina a la efectuada en el presente estudio, debido a que tras confirmar que la orina de 24 horas es el gold standard para detección de micro albuminuria, se optó por realizar de ésta forma el estudio de micro albuminuria y no por medio de orina simple al azar.

De la información obtenida 66.67% de los pacientes que presentaron micro albuminuria fallecieron, dato que correlaciona con el trabajo presentado en el año 2010 publicado en el Indian Journal Critical Care Medicine por Basu S, y colaboradores donde evaluaron la presencia de micro albuminuria como biomarcador de sepsis⁽¹¹⁾, concluyendo

que la ausencia de niveles altos de micro albuminuria a las 24 horas de estancia hospitalaria es un predictor fuerte de sobrevivencia en la unidad de cuidado critico equivalente a la escala de APACHE II.

Así también, se documentó que la relación entre la condición de egreso de la población estudiada y la presencia de micro albuminuria fue significativa con un valor de p en 0.03, dato que correlaciona con la publicación realizada en al año 2000, por MacKinnon y colaboradores en el British Journal of Anaesthesia donde evaluaron micro albuminuria como predictor de egreso en pacientes críticamente enfermos demostrando una diferencia significativa ($p= 0.01$) entre fallecidos y sobrevivientes⁽¹³⁾, permitiendo así la identificación rápida de pacientes con riesgo elevado para desarrollo de fallo multiorgánico y muerte.

Se presentaron limitaciones durante el trabajo de campo, principalmente que muchos de los pacientes fallecían antes de completar la recolección de orina de 24 horas por lo que no pudo incluirse ese grupo dentro del estudio, limitando de esta forma la muestra, así también por

problemas en el servicio de Laboratorio Clínico debido a que no se trabaja el estudio de orina de 24 horas en fines de semana.

Por lo anterior, considerando lo anterior éste estudio puede servir de base para futuros proyectos y poder resolver dudas a las generaciones venideras sobre la mortalidad en pacientes en la unidad de terapia intensiva.

Con el presente estudio concluimos que los pacientes con diagnóstico de choque ingresados séptico e hipovolémico en unidad de terapia intensiva de adultos que fallecieron si presentaron valores más altos de micro albuminuria a diferencia de los que sobrevivieron en el examen de orina de 24 horas. Los pacientes ingresados con diagnóstico de choque en el servicio de unidad de terapia intensiva se documentó valor de micro albuminuria de 31.93 mg/dl para los pacientes vivos y para los pacientes fallecidos 58.69 mg/dl. Las características de los pacientes incluidos en el estudio en los que se encontró micro albuminuria fueron edad media de 50.29 años, principalmente hombres con antecedente de diabetes mellitus y con diagnóstico de choque séptico. Y que

ambos grupos de pacientes tuvieron micro albuminuria tras la realización del examen de orina de 24 horas, documentándose presente en la mayoría de pacientes con choque hipovolémico.

Referencias Bibliográficas

1. Stehouwer Cea. "Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms". *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17(8): p. 2106-2111.
2. Hotchkiss R a. "Sepsis and Septic shock". *PRIMER*. 2016; 2: p. 1-21.
3. Juncos L. "La Microalbuminuria en la Hipertensión Arterial". 2011 Octubre.
4. Fagundo Sea. "Determinación de microalbuminuria como complemento examen general de orina". *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 2005; 52(2).
5. Calabia E. "Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina". *Nefrología*. 2004; 24(6): p. 35-46.
6. Molnár Zea. "Microalbuminuria in severe sepsis: timing is difficult, "normal" levels are uncertain". *Intensive Care Med*. 2003; 29(1395).
7. Millaruelo J. "Microalbuminuria: utilidad clínica y manejo en la diabetes mellitus tipo 2". *Form Med Contin Aten Prim*. 2007; 14(4): p. 209-16.
8. Abid Oea. "Predictive value of microalbuminuria in medical ICU patients: results of a pilot study". *CHEST*. 2001; 120(6): p. 1984-88.
9. Godijn Nea. "Albuminuria in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study". *International Journal of Critical Care and Emergency Medicine*. 2014; 1(1): p. 1-5.
10. Gopal Sea. "Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review". *Critical Care of Medicine*. 2006; 34(6): p. 1805-10.
11. Basu Sa. "Microalbuminuria: An inexpensive, non invasive bedside tool to predict outcome in critically ill patients". *Indian Journal Clinical Biochemical*. 2010; 25(2): p. 146-52.

12. Zhang Zea. "Microalbuminuria can predict the development of acute kidney injury in critically ill septic patients". *Journal of Nephrology*. 2012; 26(4): p. 724-30.
13. MacKinnon Kea. "Use of microalbuminuria as a predictor of outcome in critically ill patients". *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 84(2): p. 239-41.
14. Drumheller Bea. "Point-of-care urine albumin:creatinine ratio is associated with outcome in emergency department patients with sepsis: a pilot study". *Academic Emergency Medicine*. 2012; 19(3): p. 259-64.
15. Rinaldi Sea. "The significance of microalbuminuria in critical illness". *TRENDS IN ANAESTHESIA & CRITICAL CARE*. 2006; 17(6): p. 341-348.
16. Gagarin Pea. "Can Microalbuminuria Predict the Outcome (Mortality) in Critically ill Patients? A Hospital-based, Prospective, Observational Study". *International Journal of Scientific Study*. 2016; 4(5).
17. Mulgund Sea. "Indicators of sepsis: Microalbuminuria and serum Nitric oxide". *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2016; 5(3): p. 437-441.
18. Song Jea. "Mortality Risk Factors for Patients with Septic Shock after Implementation of the Surviving Sepsis Campaign Bundles". *Infection & chemotherapy Journal*. 2016; 48(3): p. 199-208.
19. Gosling Pea. "Microalbuminuria in the intensive care unit: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients". *Critical Care Med*. 2006; 34(8): p. 2158-2166.
20. Vohra lea. "ANALYSIS OF MICROALBUMINURIA TO PREDICT SENSITIVITY AND OUTCOME OF TRAUMATIC INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS". *International Journal of Recent Scientific Research*. 2016; 7(7): p. 12310-12314.
21. Thorevska N ea. "Microalbuminuria in critically ill medical patients: prevalence, predictors, and prognostic significance". *Crit Care Med*. 2003; 31(4): p. 1075-81.
22. Yunes P ea. "Microalbuminuria in Hyperglycemic Critically Ill Patients Treated with Insulin or Metformin". *Iran J Pharm Res*. 2011; 10(1): p. 141-148.
23. Yew WS ea. "Correlation of microalbuminuria and outcome in patients with extensive burns". *Br J Anaesth*. 2006; 97(4): p. 499-502.
24. Surupa Bea. "Microalbuminuria: A novel biomarker of sepsis". *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2010; 14(1): p. 22-28.
25. Holguín D. "PREVALENCIA DE MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2". *Rev Medica Sanitas*. ;(15-20).
26. Tornero F. "Microalbuminuria". *Revista Clinica de Medicina de Familia*. 2006; 1(3): p. 107-109.
27. Guyton AHJ. *FISIOLOGIA DE GUYTON*. In Guyton AHJ. *TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA*. Décimo Segunda ed. España: ELSEVIER SCIENCE; 2011. p. 1112.
28. Orias M. "Microalbuminuria: ¿Qué es?" *Federación Argentina de Cardiología*. .
29. Weir M. "Microalbuminuria and Cardiovascular Disease". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007; 2(3): p. 581-90.
30. Lomelía Cea. "Microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular asociados en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Subanálisis del estudio I-Search". *Archivos Cardiología Mexico*. 2012; 82(2): p. 93-104.
31. Escalante Cea. "Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada". *AMC*. ; 49(2): p. 83-89.
32. Abraham Eea. "New definitions of sepsis and septic shock". *JAMA*. 2016; 315(8): p. 801-810.
33. Gutierrez Dea. "Microalbuminuria. Factor de riesgo renal y cardiovascular". *Nefrología*. 2006; 26(5): p. 637-8.
34. Uddin Mea. "Microalbuminuria: A Universal Complication in Early Diabetes". *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2014; 6(4): p. 89-101.
35. Martín Jea. "Sepsis". *Medicina Interna Mexicana*. 2014; 30(2): p. 159-175.
36. Ramos Pea. "Proteinuria: Riesgos y diagnóstico". *AVANCES*. 2004.